

45

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 告 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-39261

(43)公開日 平成5年(1993)2月19日

(51)Int.Cl.⁵ 識別記号 厅内整理番号 F I 技術表示箇所
C 0 7 C 403/20 8619-4H
A 6 1 K 31/59 A B J 7252-4C
ADA
ADF
ADU

審査請求 未請求 請求項の数 1(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平3-197612
(22)出願日 平成3年(1991)8月7日

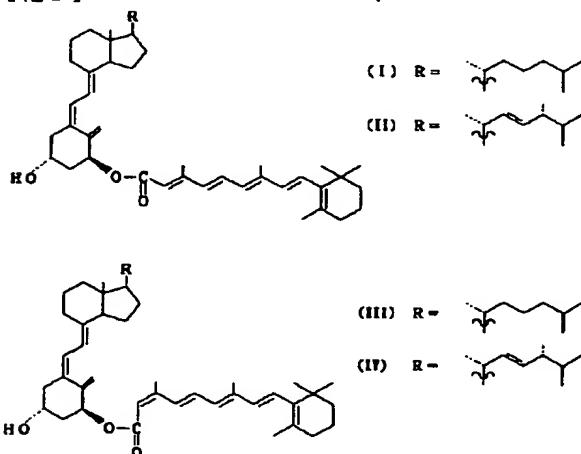
(71)出願人 000226998
日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番12号
(72)発明者 橋 陽二
埼玉県川越市笠幡5024番地742
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54)【発明の名称】 活性型ビタミンD誘導体

(57) 【要約】

【構成】 次の式(I)、(II)、(III)および(IV)

【化1】



で示される活性型ビタミンD誘導体。

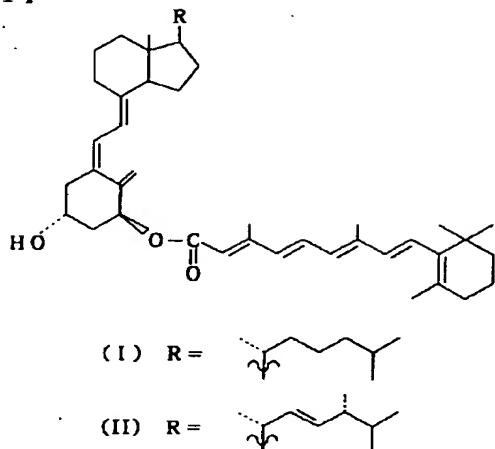
【効果】 骨粗鬆症剤、皮膚潰瘍剤および抗腫瘍剤として優れた薬理作用を示し、医薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

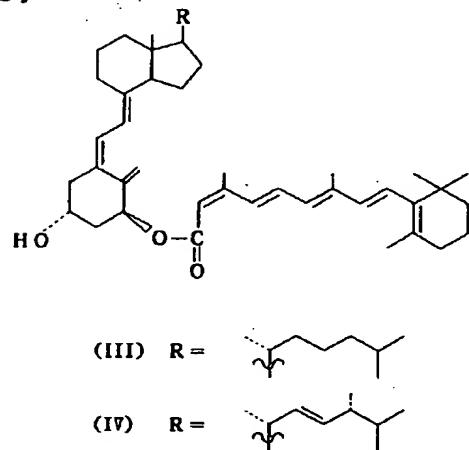
【請求項1】 次の式(I)、(II)

【化1】



または次の式(III)、(IV)

【化2】



で示される活性型ビタミンD誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は骨粗鬆症剤、皮膚潰瘍剤および抗腫瘍剤として有用な活性型ビタミンD誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 1α 位に水酸基を有する活性型ビタミンDは広く骨粗鬆症の治療に用いられており、また最近では分化誘導能を有することが発見され、乾癬症の治療、抗ガン剤としての適用も試みられている。

【0003】一方、ビタミンA酸は生体内においてビタミンAアルコールより生合成され、生体内でのビタミンA作用の発現の際の中間活性体と考えられている物質である。すなわち、生長促進、蛋白代謝、上皮細胞組織の安定化などのビタミンAの機能はこのビタミンA酸を経由して行われることが解明されている。そしてこのビタミンA酸には側鎖の不飽和結合に由来して全トランスビタミンA酸、13-シスビタミンA酸、9-シスビタミ

10

ンA酸などの存在が知られている。

【0004】上記のような生理活性を有するビタミンA酸をその酸としての機能に着目して同じく生理活性を有するアルコールとエステル化することにより有用な物質を製造することは例えばビタミンA酸と α -トコフェロールとのエステルすなわち、 α -トコフェロールビタミンA酸エステルを開示した特開昭48-469号公報および特開昭54-92967号公報によって知られている。しかしながら、ビタミンA酸と活性型ビタミンDとのエステルについては知られていない。

2

【0005】

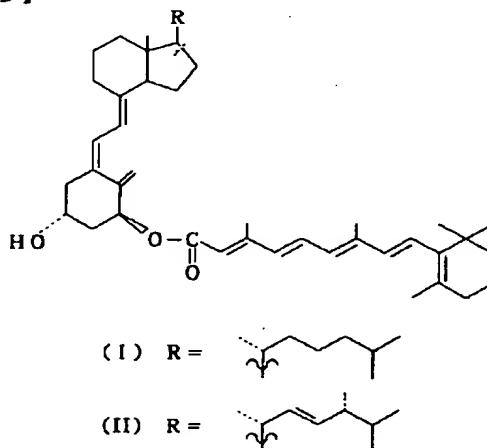
【発明が解決しようとする課題】本発明は優れた薬理作用を有する新規な活性型ビタミンD誘導体を提供することを目的とする。

【0006】

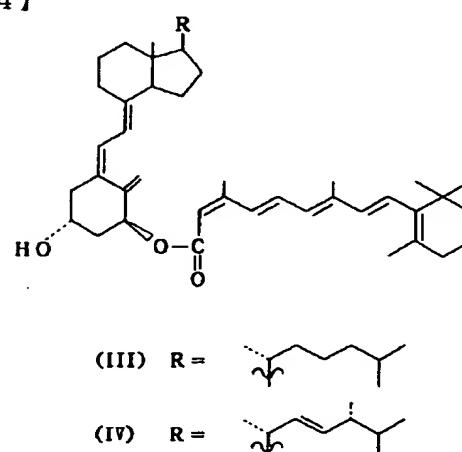
【課題を解決しようとする手段】本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、次の式(I)、(II)

【化3】

20



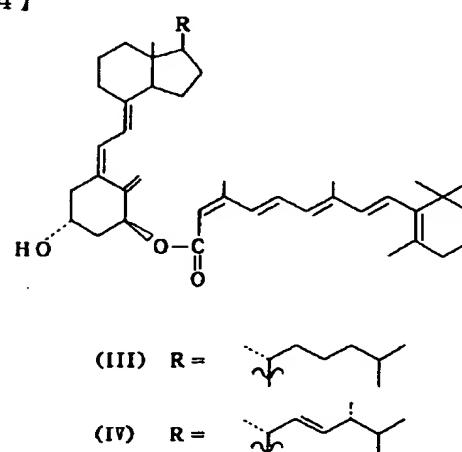
30



【0007】または次の式(III)、(IV)

【化4】

40



で示される活性型ビタミンD誘導体、すなわち活性型ビタミンDとビタミンA酸とのエステル化合物が優れた薬理効果を示すことを見い出した。

【0008】本発明の活性型ビタミンD誘導体は以下に

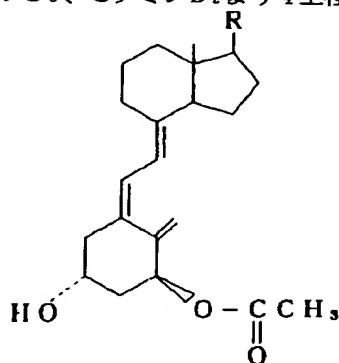
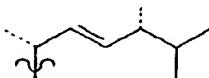
3

記載する方法によって容易に製造することができる。

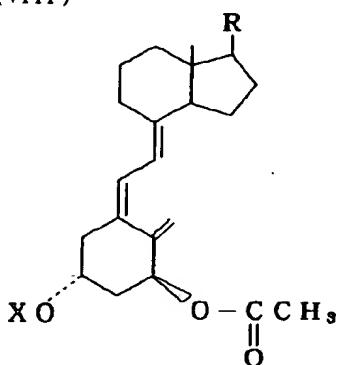
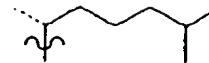
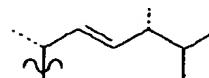
【0009】ビタミンD₃、ビタミンD₂より4工程で得*

* られる式(V)および(VI)

【化5】

(V) $\text{R} =$ (VI) $\text{R} =$ 

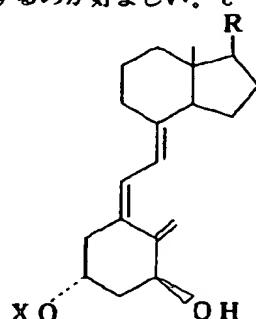
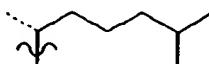
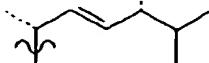
で示される化合物 (DeLuca, J. Org. Chem., 45, 3
253 (1980年) を参照) の3位の水酸基を保護し
て式(VII)および(VIII)

※【0010】
【化6】
※(VII) $\text{R} =$ (VIII) $\text{R} =$ 

(式中、Xは保護基である)で示される化合物とする。
この保護基としては、1位のアセトキシ基と化学的に区
別することが可能な保護基例えはテトラヒドロピラニ
ル、t-ブチルジメチルシリル、メトキシメチル基など
が用いられる。ビタミンA、ビタミンD骨格を分解せ
ず、かつ容易に脱離可能な保護基、例えはt-ブチルジ
メチルシリル基で保護するのが好ましい。t-ブチルジ

☆メチルシリル基を保護基として導入する場合、化合物
(V)または(VI)をt-ブチルジメチルシリルクロラ
30 イドとジメチルホルムアミド中でイミダゾールの存在下
で反応させる慣用の手段により容易に行われる。

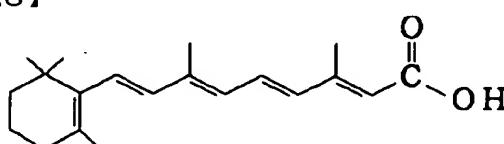
【0011】次に、化合物(VII)および(VIII)の1位の
アセトキシ基を加水分解して式(IX)および(X)
【化7】

(IX) $\text{R} =$ (X) $\text{R} =$ 

(式中、Xは保護基である)で示される化合物とする。
加水分解は慣用の方法で、すなわちメタノールまたはエ
タノール中において、水酸化ナトリウムまたは水酸化カ
リウムを用いて行われる。

【0012】次に、化合物(IX)および(X)を次の構
造式

☆【化8】

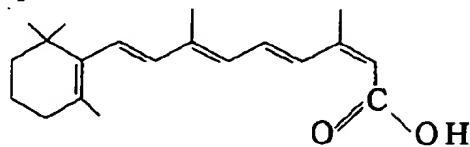


5

で示される全トランス-ビタミンA酸（全トランス-レチノイン酸）または次の構造式

【Q013】

【化9】

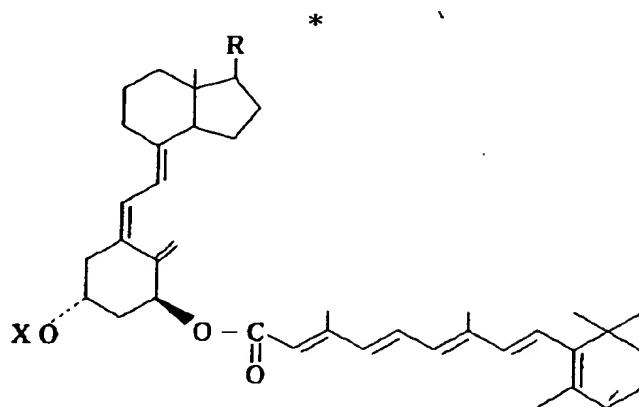


6

*で示される13-シス-ビタミンA酸（13-シス-レチノイン酸）とエステル縮合させて式(XI)および(XII)

【0014】

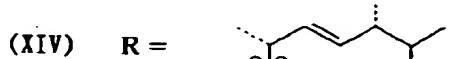
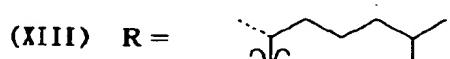
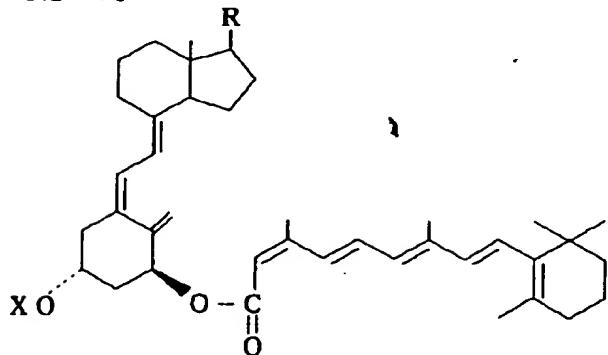
【化10】



（式中、Xは保護基である）

【0015】または式(XIII)および(XIV)

【化11】



（式中、Xは保護基である）で示されるエステル化合物※

※とする。エステル縮合は公知の技術を用いて行われ、例えればジシクロヘキシリカルボジイミド（DCC）またはトリフルオロ無水酢酸などの脱水触媒の存在下で直接縮合する方法、あるいはビタミンA酸を酸ハライドに変換した後に縮合する方法などが使用される。ビタミンA酸の二重結合の立体構造を保持し、異性化や環化反応を防止するためには、なるべく温和な条件下で反応を行うことが望ましく、その点でトリフルオロ無水酢酸を用いてのエステル化反応が好ましい。

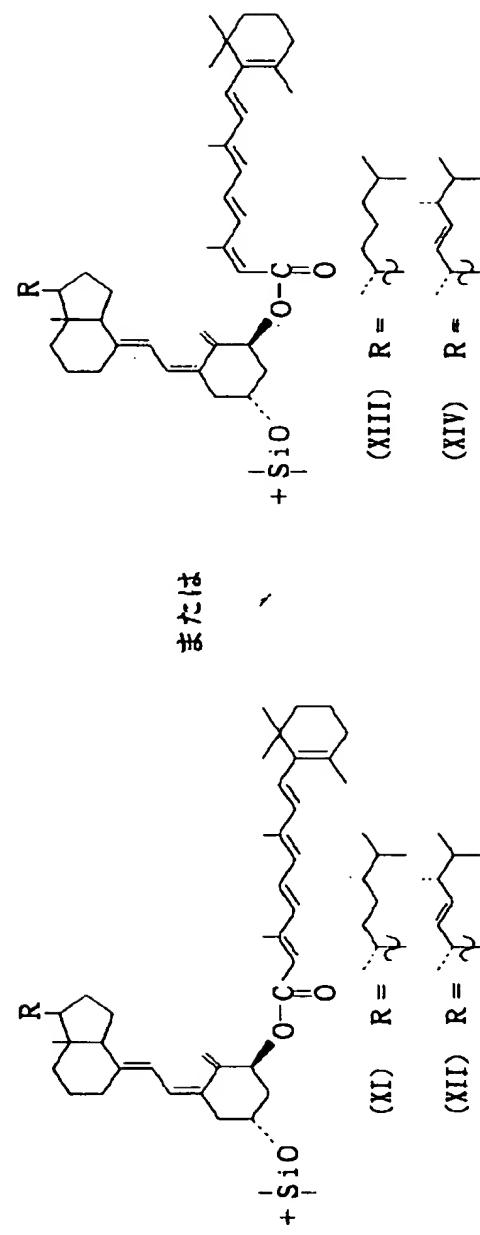
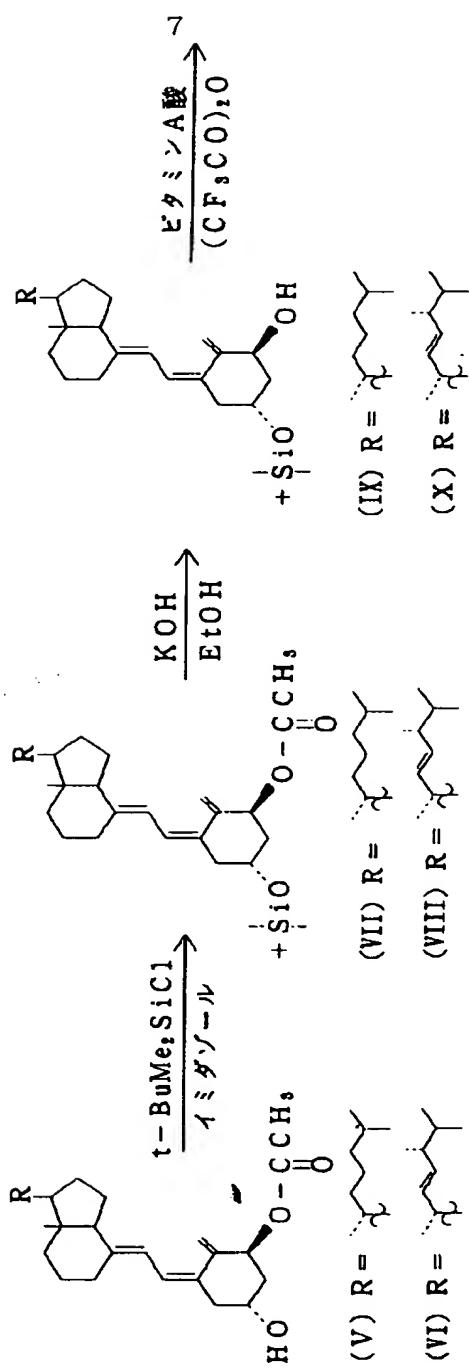
【0016】最後に、化合物(XI)、(XII)、(XIII)および(XIV)の3位の水酸基の保護基を除去することにより、上記した本発明の活性型ビタミンD誘導体化合物(I)、(II)、(III)および(IV)が得られる。

保護基が α -ブチルジメチルシリル基の場合は、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて容易に脱離することができる。

【0017】本発明の方法を具体的な反応試薬を用いる反応によって例示すると、次の反応スキームで示される通りである。

【0018】

【化12】



【0019】
【化13】

10

(油状物)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.03 (3H, s, COCH₃)、4.23 (1H, m, H-3)、4.93 (1H, s, 19-Z)、5.41 (1H, m, H-1)、5.27 (1H, s, 19-E)、6.05、6.32 (2H, ABq, J=12.0Hz, H-6, H-7)。

【0022】実施例 2

1α-アセトキシ-3β-t-ブチルジメチルシリロキシビタミンD₂(VIII)

10 化合物(VI) (500mg)を実施例1と同様に処理して表題化合物(VIII)を得た(油状物)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.03 (3H, s, COCH₃)、4.24 (1H, m, H-3)、4.93 (1H, s, 19-Z)、5.21 (2H, m, H-22, H-23)、5.29 (1H, s, 19-E)、5.36 (1H, m, H-1)、6.06、6.31 (2H, ABq, J=12.1Hz, H-6, H-7)。

【0023】実施例 3

3β-t-ブチルジメチルシリロキシ-1α-ヒドロキシビタミンD₃(IX)

化合物(VII) (500mg)をエタノール(5ml)に溶解し、さらに10% KOHエタノール溶液(0.5ml)を加えて30分間室温で攪拌した。酢酸エチルで抽出し、ブライൻで洗浄した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製して表題化合物(IX)を得た(油状物)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.22 (1H, m, H-3)、4.41 (1H, m, H-1)、4.93 (1H, s, 19-Z)、5.30 (1H, s, 19-E)、6.04、6.35 (2H, ABq, J=12.1Hz, H-6, H-7)。

【0024】実施例 4

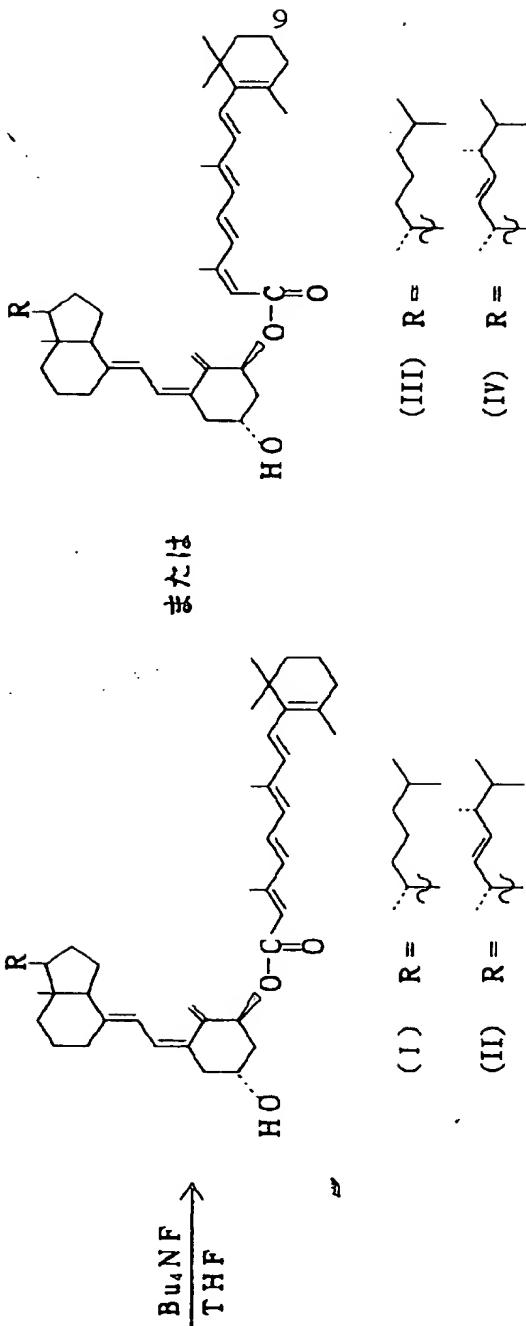
3β-t-ブチルジメチルシリロキシ-1α-ヒドロキシビタミンD₂(X)

化合物(VIII) (300mg)を実施例3と同様に処理して表題化合物(X)を得た(油状物)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.26 (1H, m, H-3)、4.40 (1H, m, H-1)、4.94 (1H, s, 19-Z)、5.23 (2H, m, H-22, H-23)、5.29 (1H, s, 19-E)、6.06、6.37 (2H, ABq, J=12.1Hz, H-6, H-7)。

【0025】実施例 5

1α-ヒドロキシコレカルシフェロールビタミンA酸(全トランス型)エステル(I)

全トランス-ビタミンA酸(300mg)およびイソプロピルエーテル(3ml)の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物(0.18ml)を滴下し、そして30分間攪拌した。次いで化合物(IX) (300mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。ア



【0020】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0021】実施例 1

1α-アセトキシ-3β-t-ブチルジメチルシリロキシビタミンD₃(VII)

化合物(V) (700mg)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、t-ブチルジメチルシリルクロライト(350mg)及びイミダゾール(350mg)を加えた。40°Cで1時間保った後、エーテルで抽出し、ブライൻで洗浄しそしてエーテルを留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/5)により精製して表題化合物(VII)を得た(520mg)。

50

11

ンモニア水(0.5ml)を加え、エーテルで抽出し、ブラインで洗浄後、エーテル相を濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=95/5)により精製して化合物(XI)を310mg得た。次いで化合物(XI)(310mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、そしてテトラブチルアンモニウムフルオライドの1M溶液(3ml)を加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、そして酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製して表題化合物(I)を210mg得た(油状物)。¹H-NMR(CDC1₃) : δ 0.55(3H, s), 0.87(3H, s), 0.89(3H, s), 0.93(3H, d, J=6Hz), 1.03(6H, s), 1.71(3H, s), 2.01(3H, s), 2.35(3H, s), 4.19(1H, m), 5.00(1H, s), 5.34(1H, s), 5.53(1H, m), 5.74(1H, s), 6.00-6.36(6H, m), 7.01(1H, dd, J₁=15Hz, J₂=11Hz)。

【0026】実施例 6

¹α-ヒドロキシエルゴカルシフェロールビタミンA(全トランス型)エステル(II)

全トランスビタミンA酸(150mg)およびイソプロピルエーテル(2ml)の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物(0.13ml)を加え、室温で15分間攪拌した。化合物(X)(200mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を滴下し、5°Cで一夜放置した。アンモニア水(0.4ml)を加え、30分間攪拌し、そしてエーテルで抽出した。ブラインで洗浄した後、エーテルを留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)に付して化合物(XII)を210mg得た。この化合物(XII)(210mg)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶解し、Bu₄NFの1M溶液(1.5ml)を加え、そして室温で4時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した後、酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(II)を130mg得た。¹H-NMR(CDC1₃) : δ 0.55(3H, s), 0.82(3H, d, J=6Hz), 0.84(3H, d, J=6Hz), 0.92(3H, d, J=6Hz), 1.01(3H, d, J=6Hz), 1.03(6H, s), 1.71(3H, s), 2.00(3H, s), 4.20(1H, m), 5.01(1H, m), 5.22(2H, m), 5.34(1H,

12

s), 5.54(1H, m), 5.76(1H, s), 6.01-6.35(6H, m), 7.00(1H, d, J₁=15Hz, J₂=11Hz)。

【0027】実施例 7

¹α-ヒドロキシコレカルシフェロールビタミンA酸(13-シス型)エステル(III)

13-シスビタミンA酸(100mg)を、全トランスビタミンA酸の代りに用いる他は実施例5と同様に処理して表題化合物(III)を120mg得た。¹H-NMR(CDC1₃) : δ 0.54(3H, s), 0.86(3H, s), 0.87(3H, s), 0.92(3H, d, J=6Hz), 1.03(6H, s), 1.71(3H, s), 2.03(3H, s), 2.17(3H, s), 4.20(1H, m), 5.00(1H, m), 5.35(1H, m), 5.56(1H, m), 5.95(1H, s), 6.01-6.32(5H, m), 7.04(1H, dd, J₁=15Hz, J₂=11Hz), 7.85(1H, d, J=15Hz)。

【0028】実施例 8

¹α-ヒドロキシエルゴカルシフェロールビタミンA酸(13-シス型)エステル(IV)

13-シスビタミンA酸(50mg)を、全トランスビタミンA酸の代りに用いる他は実施例6と同様に処理して表題化合物(IV)を38mg得た。¹H-NMR(CDC1₃) : δ 0.55(3H, s), 0.82(3H, d, J=6Hz), 0.84(3H, d, J=6Hz), 0.92(3H, d, J=6Hz), 1.01(3H, d, J=6Hz), 1.03(3H, s), 1.71(3H, s), 2.03(3H, s), 2.17(3H, s), 4.21(1H, m), 5.01(1H, m), 5.28(1H, m), 5.34(1H, m), 5.20(2H, m), 5.59(1H, m), 5.95(1H, s), 6.00-6.35(5H, m), 7.04(1H, dd, J₁=15Hz, J₂=11Hz), 7.84(1H, d, J=15Hz)。

【0029】

【発明の効果】本発明の活性型ビタミンD誘導体は骨粗鬆症剤、皮膚潰瘍剤および抗腫瘍剤として優れた薬理作用を示し、医薬として有用である。

【0030】本発明の化合物を医薬として用いる場合、適当な担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、坐剤、軟膏剤などの形態で投与することができる。投与量は患者の症状、年齢、体重などにより変化しうるが、通常成人1日あたり、例えば0.2~20μgが適当である。